

**TABLE OF CONTENTS**

|   |   |
|---|---|
| 略号一覧 .....  | 2 |
| 1. 非臨床試験計画概略 .....  | 3 |
| 2. 薬理試験 .....   | 4 |
| 2.1. 濾胞性リンパ腫に対する作用.....   | 4 |
| 2.1.1. 免疫細胞及び濾胞性リンパ腫細胞間に形成される免疫シナプスに対する影響.....  | 4 |
| 2.1.2. 未治療及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者末梢血単核細胞における T 細胞<br>及びナチュラルキラー細胞に対するレナリドミドの増殖促進及び活性化能..... | 4 |
| 2.2. 脾辺縁帯リンパ腫に対する作用.....  | 6 |
| 3. 薬物動態試験 .....   | 6 |
| 4. 毒性試験 .....   | 6 |
| 5. 総括及び結論 .....   | 6 |
| 6. 参考文献 .....   | 7 |

## 略号一覧

| 略号                | 定義  |
|-------------------|---|
| ADCC              | Antibody-dependent cellular cytotoxicity 抗体依存性細胞傷害                  |
| DDB1              | Deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1 損傷 DNA 結合タンパク質 1     |
| FL                | Follicular lymphoma 濾胞性リンパ腫   |
| GM-CSF            | Granulocyte macrophage colony-stimulating factor 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 |
| HLA-DR            | Human leukocyte antigen-antigen D related ヒト白血球抗原-D 関連分子            |
| ICOS              | Inducible co-stimulatory 誘導性 T 細胞共刺激分子                              |
| IL                | Interleukin インターロイキン  |
| IL-2R $\alpha$    | Interleukin-2 receptor alpha インターロイキン 2 受容体 $\alpha$                |
| IFN- $\gamma$     | Interferon-gamma インターフェロン- $\gamma$                                 |
| iNHL              | Indolent non-Hodgkin's lymphoma 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫                 |
| IRF4              | Interferon regulatory factor 4 インターフェロン調節因子 4                       |
| MM                | Multiple myeloma 多発性骨髄腫   |
| MZL               | Marginal zone lymphoma 辺縁帯リンパ腫                                      |
| NK                | Natural killer ナチュラルキラー   |
| PBMC              | Peripheral blood mononuclear cell 末梢血単核細胞                           |
| R <sup>2</sup> 併用 | レナリドミド（商品名英語表記：REVLIMID）とリツキシマブ（商品名英語表記：RITUXAN）の併用                 |
| RANTES            | Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted       |
| Roc1              | Regulator of cullins 1 クリン 1 調節因子                                   |
| SLVL              | Splenic lymphoma with villous lymphocytes 有毛リンパ球を伴う脾 B 細胞リンパ腫       |
| SMZL              | Splenic marginal zone lymphoma 脾辺縁帯リンパ腫                             |
| TNF- $\alpha$     | Tumor necrosis factor-alpha 腫瘍壊死因子 $\alpha$                         |

## 1. 非臨床試験計画概略

レナリドミドは免疫調節薬 IMiDs<sup>®</sup>と呼ばれる薬物で、多発性骨髄腫及びびらい性結節性紅斑の治療薬として既に臨床使用されているサリドマイドの誘導体である。

レナリドミドは様々な細胞種に対して多様な作用を発揮することで、癌細胞に対する直接的抗腫瘍効果や宿主の抗腫瘍免疫の賦活化等を惹起する (Heise, 2010; Kotla, 2009; Martiniani, 2012; Zeldis, 2011; Zhu, 2013)。レナリドミドは臨床的には、5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群のほかに多発性骨髄腫 (MM)、マントル細胞リンパ腫、再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫 (FL) 等の B 細胞性悪性腫瘍に対する効果が報告されている (Davies, 2010; Dawar, 2012; Ferrajoli, 2008; List, 2009)。

これまでにレナリドミドの分子標的に関する検討が種々なされており、その結果、本薬が遺伝子 CRBN によりコードされる細胞内タンパク質であるセレブロンに結合することが明らかとなっている。このセレブロンは、損傷 DNA 結合タンパク質 1 (DDB1) やクリン 1 調節因子 (Roc1) を含有するユビキチン E3 リガーゼ複合体の構成成分であり (Ito, 2010)、レナリドミドはセレブロンに直接結合することでセレブロンの自己ユビキチン化を阻害することが報告されている (Lopez-Girona, 2012)。ユビキチン E3 リガーゼはまた、様々な基質タンパク質のポリユビキチン化を担う酵素で、セレブロンの基質タンパク質として、Ikaros (遺伝子 IKZF1 によりコードされる) 及び Aiolos (遺伝子 IKZF3 によりコードされる) が複数の研究グループにより同定されている (Gandhi, 2014; Krönke, 2014; Lu, 2014)。レナリドミドはセレブロンへの結合を介して Ikaros 及び Aiolos のユビキチン化を惹起し、それに続くプロテアソームによるこれらのタンパク質の分解を促進する。Ikaros 及び Aiolos は免疫細胞の発生・分化やホメオスタシスを制御する重要な転写因子であり、レナリドミドによるこれら因子の分解促進が、T 細胞機能を調節することが知られているインターロイキン 2 (IL-2) 及びその他のサイトカインの産生を増強する。したがって、レナリドミドの MM 細胞及び T 細胞に対する薬理作用の作用機序として、Ikaros 及び Aiolos の分解促進とそれによる細胞内濃度の低下が考えられている。また、骨髄腫細胞においてはセレブロンの発現がレナリドミドの抗腫瘍効果発現とリンクしており、レナリドミドに対する耐性発現獲得時には、細胞内セレブロンの濃度低下が観察される。セレブロン低下時には、レナリドミドによるサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p21 の発現増加及びインターフェロン調節因子 4 (IRF4) の発現低下のいずれもが減弱する。セレブロン発現量はレナリドミドに対する T 細胞の反応性にも影響を及ぼし、セレブロン発現量が一時的に低下しているような T 細胞ではレナリドミドによる IL-2 及び腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の産生が顕著に減弱される (Lopez-Girona, 2012)。IL-2 や TNF- $\alpha$  は活性化 T 細胞による腫瘍監視機構において重要な役割を担っていることから、これらの知見は、レナリドミドの免疫調節作用の一部は本薬のセレブロンへの結合に続く一連の作用を介して生じていることを示すものであり、セレブロンへの結合とそれに関連した基質タンパク質のユビキチン化の変化がレナリドミドの薬理作用の基本的な作用機序と考えられる。

今回、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (iNHL) の代表種である辺縁帯リンパ腫 (脾辺縁帯リンパ腫 SMZL) 及び FL に対するレナリドミドの臨床的治療効果の作用機序を明らかにする目的で、本薬によるこれらの腫瘍細胞に対する直接的な細胞傷害作用及び宿主の免疫細胞に対する活性化を介する抗腫瘍効果を検討した。本概括評価ではそれらの薬理試験結果の概略をまとめる。

## 2. 薬理試験

### 2.1. 濾胞性リンパ腫に対する作用

#### 2.1.1. 免疫細胞及び濾胞性リンパ腫細胞間に形成される免疫シナプスに対する影響

未治療 FL 患者の末梢血及びリンパ節由来の T 細胞及び NK 細胞を用いて、T 細胞及び NK 細胞が標的腫瘍細胞に対して形成する細胞傷害性免疫シナプスに対する、レナリドミド、リツキシマブ、及びレナリドミドとリツキシマブの併用 (R<sup>2</sup>併用) の効果を *ex vivo* で明らかにした。さらに、T 細胞及び NK 細胞の自己腫瘍に対する細胞傷害作用試験においてレナリドミド、リツキシマブ及び R<sup>2</sup>併用の影響も評価した。

腫瘍組織浸潤 CD4 陽性 (CD4<sup>+</sup>) T 細胞及び CD8 陽性 (CD8<sup>+</sup>) T 細胞が自己 FL 細胞と免疫シナプスを形成する能力を評価した。その結果、レナリドミドで前処置した腫瘍組織浸潤 CD4<sup>+</sup> T 細胞及び CD8<sup>+</sup> T 細胞はどちらも、対照群と比較して自己 FL 細胞と形成する免疫シナプスにおける F アクチン量の増加を示し、R<sup>2</sup>併用処置でもこの増加は維持された。一方、リツキシマブの単独処置あるいは R<sup>2</sup>併用処置のいずれでも、対照群あるいはレナリドミド単独処置群の F アクチン量とそれぞれ比較して変化を示さなかった。以上の結果から、R<sup>2</sup>併用処置によって FL 細胞と CD4<sup>+</sup> T 細胞あるいは CD8<sup>+</sup> T 細胞との間で免疫シナプス形成が増強され、それは主としてレナリドミドによって惹起される反応であることが示された。

白血化 FL 患者の末梢血単核細胞 (PBMC) 由来の NK 細胞を用いた検討を行った。その結果、レナリドミド、リツキシマブ又は R<sup>2</sup>併用処置によって、NK 細胞と自己 FL 細胞間に形成される免疫シナプスにおける F アクチン発現量の増加が生じることが明らかとなった。F アクチン量増加は細胞傷害性免疫シナプス活性化の特徴であるが、本試験ではリツキシマブ処置、レナリドミド処置又は R<sup>2</sup>併用処置による NK 細胞免疫シナプスにおけるグランザイム B 発現の増加も示された。これらの検討から、レナリドミド又はリツキシマブの単独処置と比較し、R<sup>2</sup>併用処置は NK 細胞と FL 細胞間に形成される免疫シナプスの増強に優れることが示された。

FL 患者から採取した CD8<sup>+</sup> T 及び NK 細胞の自己 FL 細胞 (スーパー抗原で刺激) に対する細胞傷害作用を *in vitro* で評価し、薬物処置による免疫シナプス形成の増強と T 細胞及び NK 細胞の細胞傷害作用の活性化との間に相関性があるかどうかを明らかにした。その結果、レナリドミド単独処置又は R<sup>2</sup>併用処置した細胞は溶媒処置又はリツキシマブ単独処置した細胞よりも T 細胞による細胞傷害作用 (腫瘍細胞死) が増強されることが確認された。一方、NK 細胞媒介性の細胞傷害作用については、リツキシマブ処置群 (FL 細胞のみ薬物処置) あるいはレナリドミド処置群 (NK 細胞と FL 細胞の両方を薬物処置) では、FL 細胞に対する殺細胞作用が同程度活性化されることが示された。さらに、R<sup>2</sup>併用処置群では細胞死が相加的に増加し、単独処置よりも優れた細胞傷害作用の誘発が示された。以上の結果から、リツキシマブとレナリドミドを併用処置すると、FL 細胞と CD8<sup>+</sup> T 細胞あるいは NK 細胞との間で形成される細胞傷害性免疫シナプスが活性化することが示された。

#### 2.1.2. 未治療及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者末梢血単核細胞における T 細胞及びナチュラルキラー細胞に対するレナリドミドの増殖促進及び活性化能

未治療及び再発又は難治性 FL 患者の PBMC における T 細胞及び NK 細胞に対するレナリドミドの増殖促進及び活性化能を評価した。FL 細胞株 (DOHH2 細胞及び RL 細胞) に対する免疫細胞媒介性細胞傷害作用及び直接的細胞傷害作用に対する R<sup>2</sup>併用の影響も評価した。

レナリドミド処置による T 細胞 (CD4<sup>+</sup> T 細胞及び CD8<sup>+</sup> T 細胞) の増殖に対する影響を検討した結果、健康人及び FL 患者の PBMC サンプルで増殖中 CD4<sup>+</sup> T 細胞数及び CD8<sup>+</sup> T 細胞数の有意な増加が認められた。また、その反応の程度は FL 患者 PBMC と健康人 PBMC とで同程度であった。

NK 細胞及び NK T 細胞の増殖に対するレナリドミドの作用も検討した。その結果、レナリドミドは健康人及び FL 患者 PBMC サンプルで増殖中 NK 細胞数及び NK T 細胞数を増加させることが示された。

細胞表面の CD56 発現に基づく NK 細胞サブセットについても、レナリドミドの作用を個別に評価した。レナリドミドは、健康人及び FL 患者の PBMC サンプルで細胞傷害性 NK 細胞の増殖を、また、健康人のみでサイトカイン産生 NK 細胞を増加させた。

レナリドミドはサイトカインの分泌を変化させることで免疫調節機能を発揮する。レナリドミドの T 細胞刺激作用によって 1 型ヘルパー T 細胞タイプサイトカインの応答、すなわち IFN- $\gamma$  及び IL-2 の分泌が増加し、これによってクローン性 T 細胞増殖及び NK 細胞活性が刺激される (Gandhi, 2014; Schafer, 2003)。レナリドミド処置によって、健康人及び FL 患者の PBMC サンプル共に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、IL-13、TNF- $\alpha$  及び IL-5 の遊離が、また健康人の PBMC サンプルのみで IL-2、IFN- $\gamma$ 、RANTES 及び IL-17 $\alpha$  の遊離がそれぞれ増加した。

サイトカイン分泌の他に、ヒト白血球抗原-D 関連 (HLA-DR) 分子及びその他の共刺激分子の発現を調べることで、T リンパ球活性化の程度を評価することができる。レナリドミドは健康人及び FL 患者 PBMC サンプルにおいて CD4<sup>+</sup> T 細胞を活性化し、CD40L の発現量を増強させた。CD8<sup>+</sup> T 細胞活性化については、レナリドミドは FL 患者 PBMC サンプルで ICOS、OX40 及び CD40L の発現を、また、健康人 PBMC サンプルで CD40L 及び ICOS の発現を増加させた。

健康人及び FL 患者 PBMC サンプル中の NK 細胞上に発現する細胞表面活性化マーカー及び細胞内活性化マーカーの発現量に対するレナリドミドの作用を検討し、レナリドミドによる NK 細胞活性化を評価した。レナリドミドは FL 患者 PBMC サンプル中の NK 細胞に対しては CD56、グランザイム B、IL-2R $\alpha$ 、OX40、及び NKp30 の発現を増加させ、健康人 PBMC サンプル中の NK 細胞に対しては CD56 及び OX40 の発現を増加させて NK 細胞を活性化した。一方、FL 患者 PBMC サンプル中の NK T 細胞に対して、レナリドミドは CD56、グランザイム B、OX40、IL-2 R $\alpha$  及び NKp30 の発現を増加させ、健康人 PBMC サンプル中の NK T 細胞に対しては CD56、OX40、及び NKp30 の発現を増加させて NK T 細胞を活性化した。以上のデータから、レナリドミドによって NK 細胞及び NK T 細胞が活性化することが示された。

FL 患者の PBMC サンプル中の NK 細胞がレナリドミドによって活性化され、これが FL 細胞株に対する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性の増強に繋がるか否かを明らかにした。試験の結果、FL 患者 PBMC サンプルをレナリドミド単独、リツキシマブ単独、及び R<sup>2</sup>併用で処置すると、当該 PBMC によって DOHH2 細胞及び RL 細胞のアポトーシスが誘発された。

化学療法抵抗性の FL 細胞株を用いた R<sup>2</sup>併用処置の薬理試験も行った。親 RL 細胞及びベンダムスチン抵抗性 RL 細胞のいずれの細胞に対しても、レナリドミドあるいはリツキシマブの単独処置によって細胞死が誘導された。また、R<sup>2</sup>併用処置ではそれぞれの細胞に対する細胞死誘導が増強された。また、親 RL 細胞及びベンダムスチン抵抗性 RL 細胞のいずれに対しても R<sup>2</sup>併用処置が同程度の効力を発揮することが示されたことから、化学療法抵抗性 FL に対しても R<sup>2</sup>併用処置の治療効果が期待できる。

FL 細胞株における R<sup>2</sup>併用処置の直接的なアポトーシス誘導作用を検討した。DOHH2 細胞及び RL 細胞のいずれにおいても、レナリドミド単独及びリツキシマブ単独の処置で生細胞数が減少した。R<sup>2</sup>併用処置ではどちらの細胞でもさらなる生細胞数の減少が認められ、その作用は RL 細胞では相加的であり、DOHH2 細胞では相乗的であった。

## 2.2. 脾辺縁帯リンパ腫に対する作用

本試験では、SMZL 細胞株 (SLVL 細胞) に対するレナリドミドの免疫細胞媒介性細胞傷害作用並びに直接的細胞傷害作用を評価した。レナリドミド単独処置あるいはリツキシマブとの併用処置による増殖抑制作用が [ $^3\text{H}$ ] チミジン取り込み試験において確認され、レナリドミドの単独作用は併用処置により増強した。レナリドミドはまた、直接的なアポトーシス誘導作用を示し、本作用もリツキシマブとの併用により増強された。

レナリドミドは免疫細胞媒介性のアポトーシス誘導作用も示し、それはリツキシマブとの併用により増強された。すなわち、レナリドミドの単独処置により SMZL 細胞株に対する PBMC による細胞傷害作用が濃度依存的に誘導され、さらにグランザイム B 遊離の増加との相関も認められたことから、レナリドミドにより NK 細胞の活性化が惹起されることが示唆された。このレナリドミドによる PBMC 媒介性細胞傷害作用はリツキシマブとの併用処置によりさらに増強された。

SLVL 細胞に対するレナリドミド及び R<sup>2</sup> 併用処置の PBMC 媒介性細胞傷害作用を評価した。健康人 PBMC サンプル及び MZL 患者 PBMC サンプルのいずれを用いた場合でも、レナリドミド及びリツキシマブは単独で PBMC 媒介性細胞傷害作用を誘導した。さらに、この PBMC 媒介性細胞傷害作用は R<sup>2</sup> 併用処置によりさらに増強された。以上のように、レナリドミド処置によって健康人及び MZL 患者の PBMC が刺激され、リツキシマブが惹起する細胞傷害作用を増強することが示された。

SLVL 細胞に対するレナリドミド及び R<sup>2</sup> 併用処置の直接的な細胞傷害作用を評価したところ、レナリドミド単独処置では本薬の濃度が増すにつれて生細胞数の減少が認められ、直接的な細胞傷害作用が生じることが示された。なお、今回の実験条件下では、リツキシマブを漸増させて処置しても生細胞数の更なる低下が生じることにはなかった。

## 3. 薬物動態試験

該当なし

## 4. 毒性試験

該当なし

## 5. 総括及び結論

サリドマイドの 4-アミノ置換構造類似体であり強力な免疫調節薬であるレナリドミドの薬理作用が、様々な観点で調べられており、種々の細胞種に対して多種多様な作用を発揮することで、レナリドミドは腫瘍細胞に対する直接的抗腫瘍効果や宿主の抗腫瘍免疫の賦活化等を惹起する (Kotla, 2009; Zeldis, 2011)。すなわち、レナリドミドの薬理作用は以下の作用に細分化できると考えられる：①血液腫瘍細胞に対する直接的な抗腫瘍作用、②T 細胞及び NK 細胞の活性化を含む免疫応答の増強作用、並びに③その他、単球反応の抑制作用、血管新生阻害作用、赤血球生成促進作用等、である。

今回示した非臨床薬理試験ではレナリドミドの SMZL 細胞株に対する免疫細胞媒介性の細胞傷害作用に加えて直接的な抗腫瘍作用も存在することが示された。すなわち、レナリドミドの単独処置や R<sup>2</sup>併用処置による試験結果から、本薬の直接的な細胞増殖抑制作用は R<sup>2</sup>併用処置によりさらに増強されることが示された。さらに、レナリドミドによるアポトーシス誘導作用も R<sup>2</sup>併用処置でさらに増強されることが示された。また、レナリドミド単独処置は濃度依存的に SMZL 細胞に対する PBMC 媒介性細胞傷害を増強した。これはグランザイム B 遊離と良好な相関性を示したことから、NK 細胞の活性化を示唆する結果であった。レナリドミドが賦活化する PBMC 共培養による腫瘍細胞に対する細胞傷害作用はリツキシマブとの併用処置でさらに増強され、これは ADCC 活性を介するものと考えられる。

レナリドミドの処置によって、エフェクター T 細胞、NK 細胞及び NK T 細胞が増殖及び活性化され、*ex vivo* の試験系においては健康人及び FL 患者の両 PBMC サンプルでレナリドミドの処置によるサイトカイン産生及び遊離が観察された。さらに R<sup>2</sup>併用処置は、FL 細胞株や SMZL 細胞株に対する単独処置と比較して、PBMC 媒介性及び直接的な細胞傷害作用の増強を示した。また R<sup>2</sup>併用処置はベンダムスチン抵抗性細胞株に対する抗腫瘍活性も示した。

腫瘍誘発性の免疫シナプス形成障害が、FL における免疫抑制の機序の一つとして特定されている。今回、レナリドミド処置による免疫シナプスにおける F アクチン重合増強、また、免疫シナプスにおけるチロシンリン酸化タンパク質及びグランザイム B の発現増強が示された。さらに、R<sup>2</sup>併用処置により NK 細胞の作用が増強され、細胞傷害能がさらに増強する結果となった。これらのデータから、FL に対する併用免疫療法としての R<sup>2</sup>併用処置の作用機序を下記の通り明らかにすることができた。すなわち、腫瘍によって障害されている免疫シナプスが R<sup>2</sup>併用処置により復活すること、並びに T 細胞及び NK 細胞の自家腫瘍細胞に対する傷害作用が R<sup>2</sup>併用処置により増強することが判明し、R<sup>2</sup>併用処置は免疫学的な作用に基づいて臨床効果を発揮することが示唆された。

以上のように、FL 及び SMZL 細胞株を用いた *in vitro* 及び *ex vivo* 非臨床薬理試験において、レナリドミド単独での薬理活性とその作用機序が明らかとなった。さらにこれらの試験において、R<sup>2</sup>併用処置によりレナリドミド又はリツキシマブ単独処置を超える有効性が示されることも確認された。

## 6. 参考文献

- Davies F, Baz R. Lenalidomide mode of action: Linking bench and clinical findings. *Blood Rev.* 2010;24 Suppl 1:S13-S19.
- Dawar R, Hernandez-Ilizaliturri F. The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL). *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(2):185-190.
- Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008;111(11):5291-5297.
- Gandhi AK, Kang J, Havens CG, Conklin T, Ning Y, Wu L, et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4<sup>CRBN</sup>. *Br J Haematol.* 2014;164(6):811-821.
- Heise C, Carter T, Schafer P, Chopra R. Pleiotropic mechanisms of action of lenalidomide efficacy in del(5q) myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(10):1663-1672.
- Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science.* 2010;327(5971):1345-1350.
- Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol.* 2009;2:36-45.

Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. 2014;343(6168):301-305.

List A. Lenalidomide--a transforming therapeutic agent in myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9 Suppl 3:S302-S304.

Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*. 2012;26(11):2326-2335.

Lu G, Middleton RE, Sun H, Naniang M, Ott CJ, Mitsiades CS, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science*. 2014;343(6168):305-309.

Martiniani R, Di Loreto V, Di Sano C, Lombardo A, Liberati AM. Biological activity of lenalidomide and its underlying therapeutic effects in multiple myeloma. *Adv Hematol*. 2012;2012:842945.

Schafer PH, Gandhi AK, Loveland MA, Chen RS, Man HW, Schnetkamp PP, et al. Enhancement of cytokine production and AP-1 transcriptional activity in T cells by thalidomide-related immunomodulatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(3):1222-1232.

Zeldis JB, Knight R, Hussein M, Chopra R, Muller G. A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1222:76-82.

Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):683-687.